

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第_____ ページ、出願時に提出されたもの
 第_____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第_____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第_____ 項、出願時に提出されたもの
 第_____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 第_____ 項*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第_____ 項*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第_____ ページ/図、出願時に提出されたもの
 第_____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第_____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第_____ ページ
☐ 請求の範囲 第_____ 項
☐ 図面 第_____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第_____ ページ
☐ 請求の範囲 第_____ 項
☐ 図面 第_____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第IV欄 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

独立した請求の範囲1、2、11-13（発明群A）に共通の事項は、第一の対と第二の対からなる抗体を製造するにあたり、当該第一の対と第二の対を異なる時期に発現するなどして、第一の重鎖と結合していない第一の軽鎖と第二の軽鎖と結合していない第二の重鎖の接触と、第一の軽鎖と結合していない第一の重鎖と第二の重鎖と結合していない第二の軽鎖の接触を阻害することに関するものであることである。独立した請求の範囲3、4（発明群B）に共通の事項は、第一の対を作製する工程、第二の対を作製する工程、及び、当該第一の対と第二の対を用いて抗体を作製する工程を含む抗体の製造方法に関するものであることである。独立した請求の範囲9、18（発明群C）に共通の事項は、第一の発現調節因子により第一の重鎖及び第一の軽鎖の発現が誘導されるベクターと第二の発現調節因子により第二の重鎖及び第二の軽鎖の発現が誘導されるベクターに関するものであることである。

独立した請求の範囲10、15（発明群D）に共通の事項は、第一の対と第二の対を含む抗体の割合が高い抗体組成物に関するものであることである。独立した請求の範囲17（発明E）は、発現誘導体により抗体の軽鎖又は重鎖の発現が誘導されるベクターに関するものである。

発明群A-Eに共通の事項は、重鎖と軽鎖からなる抗体であることであるが、当該事項が公知であることは明らかであるので、PCT規則13.2の第2文の意味において、この共通事項は特別な技術的特徴ではない。

また、発明群A-Eの任意の組合せにおいて、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しない。

よって、発明群A-Eは発明の単一性の要件を満たしていない。

4. したがって、国際出願の次の部分について、この報告を作成した。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 _____ に関する部分

BEST AVAILABLE COPY

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、
それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲 1, 2, 9, 11-13, 18	有
	請求の範囲 3-8, 10, 14-17, 19, 20	無
進歩性(I S)	請求の範囲	有
	請求の範囲 1-20	無
産業上の利用可能性(I A)	請求の範囲 1-20	有
	請求の範囲	無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: Carter P. et al., Bispecific human IgG by design, J. Immunol. Methods, 2001, Vol.248, p.7-15

文献2: Ridgway J.B. et al., 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization, Protein Eng., 1996, Vol.9, p.617-621

文献3: Peipp M. et al., Bispecific antibodies targeting cancer cells, Biochem. Soc. Trans., 2002, Vol.30, p.507-511

文献4: Shalaby M.R. et al., Development of humanized bispecific antibodies reactive with cytotoxic lymphocytes and tumor cells overexpressing the HER2 protooncogene, J. Exp. Med., 1992, Vol.175, p.217-225

文献5: Skerra A. et al., Use of the tetracycline promoter for the tightly regulated production of a murine antibody fragment in Escherichia coli, Gene, 1994, Vol.151, p.131-135

新規性について

・請求の範囲3-8

請求の範囲3-8に係る発明は、国際調査報告に引用された文献1及び2に記載された発明に対して新規性を有さない。

文献1及び2には、本願所定の第一の対を作製する工程、本願所定の第二の対を作製する工程、及び、当該第一の対と第二の対を用いて抗体を作製する工程を包含する knobs-into-hole が導入された二特異性抗体の製造方法が記載されていると認められる。

(補充欄1に続く)

補充欄1

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

ここで、本願請求の範囲3に記載の製造方法は、その記載からみて、本願所定の(a)、(b)及び(c)の工程の順序を問わない製造方法であり、当該三工程を同時に行うものをも包含するものであると認められる。

よって、本願請求の範囲3に係る発明は、文献1及び2に記載の発明と区別できないものである。

同様の理由により、本願請求の範囲4-8に係る発明は、文献1及び2に記載の発明と区別できないものである。

・請求の範囲10

請求の範囲10に係る発明は、国際調査報告に引用された文献1及び2に記載された発明に対して、新規性を有さない。文献1及び2には、二特異性抗体の製造方法において、knobs-into-holeの導入により、導入しない場合に比べて、第一の対と第二の対を含む抗体の割合を高くすることができ、抗体組成物の非活性を増加させることができる旨が記載されていると認められる。

よって、本願請求の範囲10に係る発明は、文献1及び2に記載の発明と区別できないものである。

・請求の範囲14-16

請求の範囲14-16に係る発明は、国際調査報告に引用された文献1-3に記載された発明に対して、新規性を有さない。

請求の範囲14-16に記載された抗体及び抗体組成物は、文献1-3に記載された二特異性抗体及び当該抗体を含む組成物と物として区別できないものである。

・請求の範囲17及び19

請求の範囲17及び19に係る発明は、国際調査報告に引用された文献5に記載された発明に対して、新規性を有さない。

文献5には、テトラサイクリンによりFab断片の発現が誘導されるベクター、及び、当該ベクターを含有する大腸菌が記載されていると認められる。

よって、本願請求の範囲17及び19に係る発明は、文献5に記載された発明と区別できないものである。

・請求の範囲20

請求の範囲20に係る発明は、国際調査報告に引用された文献1-5に記載された発明に対して新規性を有さない。

請求の範囲20に記載された細胞は、文献1-5に記載された細胞と物として区別できないものである。

(補充欄2に続く)

補充欄 2

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

進歩性について

・請求の範囲 1-13

請求の範囲 1-13に係る発明は、国際調査報告に引用された文献 1-4 に記載された発明に対して、進歩性を有さない。

文献 1 及び 2 には、「ある抗原認識部位を有する本願所定の第一の対を構成する H 鎖と L 鎖」及び「他の抗原認識部位を有する本願所定の第二の対を構成する H 鎖と L 鎖」を同時に発現させ、第一の対及び第二の対の形成と knobs-into-hole を介した当該第一の対と第二の対の結合を同時に行う、Fc 領域を有する二特異性抗体を製造する方法、及び、当該方法では、第一の対を構成する H 鎖と第二の対を構成する L 鎖からなる対などの望まない対からなる抗原認識部位を有する抗体も産生されてしまう旨が記載されていると認められる。また、文献 1、3 及び 4 には、「ある抗原認識部位を構成する H 鎖と L 鎖の V 領域」と「他の抗原認識部位を構成する H 鎖と L 鎖の V 領域」を別々の大腸菌で発現させ、それぞれの H 鎖と L 鎖を先に結合させてそれぞれの抗原認識部位を形成し、その後、2つの抗原認識部位を化学的に結合することにより、目的とする二特異性抗体を効率良く製造した旨が記載されていると認められる。

してみれば、文献 1 及び 2 に記載された Fc 領域を有する二特異性抗体を製造する方法において、望まない対からなる抗原認識部位を有する抗体の産生を防ぎ、効率良く目的とする二特異性抗体を製造するために、文献 1、3 及び 4 の記載を参酌し、「ある抗原認識部位を有する本願所定の第一の対を構成する H 鎖と L 鎖」と「他の抗原認識部位を有する本願所定の第二の対を構成する H 鎖と L 鎖」を別々の細胞で発現させ、それぞれの H 鎖と L 鎖を先に結合させて、抗原認識部位を有する第一の対と第二の対をそれぞれ形成し、その後、knobs-into-hole を介して第一の対と第二の対を結合することは当業者が容易に想到し得たことである。

その際に、当該第一及び第二の H 鎖及び L 鎖を発現させるためのベクターに好適な発現調節因子を導入すること、及び、前記「第一の対を構成する H 鎖と L 鎖」と「第二の対を構成する H 鎖と L 鎖」の別々の細胞での発現を、異なる時期に行うことにより、本願所定の製造方法とすることは当業者が適宜なし得たことである。

そして、本願請求の範囲 1-13 に係る発明の構成を採ることにより、格別な効果を奏するとは認められない。

・請求の範囲 14-20

また、当該製造方法により、二特異性抗体及び当該抗体を含む組成物を製造すること、前記ベクターを導入した細胞を製造すること、及び、当該ベクターを含むキットを製造することは当業者が適宜なし得たことである。

そして、本願請求の範囲 14-20 に係る発明の構成を採ることにより、格別な効果を奏するとは認められない。